

⑪ 特許出願公開

昭63-18592.1

④公開 昭和63年(1988)8月1日

7330-4C  
7330-4C  
7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 4 頁)

出願 昭62(1987)1月28日

大阪府大阪市旭区中宮5丁目10番19号  
京都府京都市西京区大原野上里鳥見町5番地の17  
大阪府大阪市東区道修町2丁目27番地

- 299 -

特開昭63-185921(2)

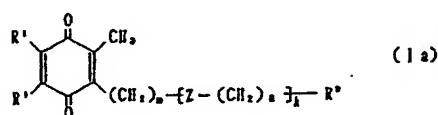
成分である。最近、5-リボキシゲナーゼを阻害する化合物に優れた新しい薬理効果が種々見だされてきている。しかしながら、このようなキノン系5-リボキシゲナーゼ阻害剤が急性肝不全のモデル実験に対して有効性を示したとする報告例は見当たらない。

【発明が解決しようとする問題点】

本発明は、種々の肝疾患の治療作用を有する肝疾患治療剤を提供するものである。

【問題を解決するための手段】

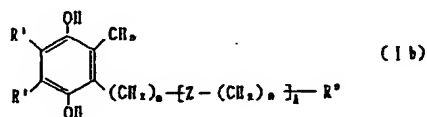
本発明は、一般式



(式中、 $R^1$ と $R^2$ はそれぞれメチルまたはメトキシを示すか、 $R^1$ と $R^2$ が互いに結合し $R^1$ と $R^2$ で $-CH=CH-CH=CH-$ を示し、 $R^3$ はメチル基、置換されていてもよいヒドロキシメチル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基を、

が9~14であるものが好ましい。

上記一般式(1a)で表されるキノン誘導体のヒドロキノン体は一般式



(式中の各記号は前記と同意義である)で表される化合物である。

上記キノン誘導体(1a)は、そのヒドロキノン体(1b)との間にキノン核およびヒドロキノン核において化学的あるいは生化学的酸化および還元反応により容易に相互変換が可能である。したがってキノン誘導体(1a)とヒドロキノン体(1b)は生理的条件下において薬理作用を発現する場合は等価な性質を有するものと見なされる。以下キノン誘導体(1a)およびそのヒドロキノン体(1b)を合わせて化合物(1)という。

化合物(1)は、いずれも公知化合物であり、特開昭 56-154433、特開昭 57-109739、特開昭 57-

Zは $-C\equiv C-$ または $-CH=CH-$ で置換される基を、nおよびmはそれぞれ0~10の整数を、kは1~5の整数をそれぞれ示し、nが2または3のとき、Zおよびkは[ ]内の繰返し単位において任意に変わりうるものとする。)で表されるキノン誘導体またはそのヒドロキノン体を有効成分として含有してなる肝疾患治療剤である。

上記一般式(1a)中、 $R^3$ で示される置換されていてもよいヒドロキシメチル基としては、無置換のヒドロキシメチル基のほかにメチルオキシメチル、アセトキシメチル、ニトロキシメチル、アミノカルボニルオキシメチルなどが、エステル化されたカルボキシル基としてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど低級アルキルエステルがそれぞれ挙げられる。 $R^3$ がカルボキシル基である化合物はたとえばアルカリ金属(カリウム、ナトリウムなど)、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウムなど)などの無毒性カチオンと塩を形成してもよい。

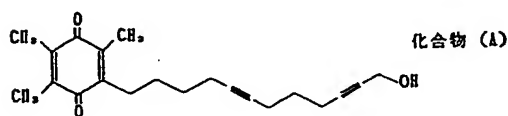
これらの化合物の中でも $n+k(n+2)$ の値

120194に記載された製造方法によって製造することができる。

化合物(1)は急性肝不全実験モデル及びD-ガラクトサミン肝障害に若効を示す。肝疾患の発症または病態の形成には種々の免疫反応が関与しており、急性または劇症肝炎の発症にも免疫機構が関与する可能性が示されている。化合物(1)につきPropionibacterium acnes(P. acnes)の加熱死菌とLipopolysaccharide(LPS)を用いたマウス、ラットまたはモルモットの急性肝不全実験モデルに対する効果を調べた。P. acnesの加熱死菌を実験動物に静注して肝内に単核細胞浸潤を誘起し、その後に微量のグラム陰性菌由来のLPSを追加静注すると、ほとんどの実験動物は24時間以内に死亡し、それらの肝臓には広範囲な壊死巣が認められたが、化合物(1)を用いると用量依存的に急性肝不全を抑制した。

本急性肝不全動物実験モデルはヒトの急性肝炎や劇症肝炎に類似する病理学的経過を示す。下式で示される化合物(A)は本動物実験モデルに対

して効果を示したこと、またヒトの安全性が確認されていることからヒト肝疾患への適用が可能と考えられた。ヒトの慢性肝炎患者11名(男6名、50~64歳、女5名14~61歳)において化合物(A)、25mgを1日3回、1~6週間経口投与した結果、血液検査において11例中10例(91%)で肝障害の代表的な指標であるGOT(グルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)およびGPT(グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ=アラニンアミノトランスフェラーゼ)値の低下が認められた。また、血中ビリルビン値、LDH値なども多くの例で改善が見られた。



以上のヒトおよび動物における薬効試験成績より、化合物(I)は各種急性および慢性肝炎、肝障害、劇症肝炎の治療に有用であり、またこれら

ゴム、ポリエチレングリコール、白糖、でん粉等の結合剤、でん粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、オイドラギット[ローム社製(西ドイツ)；メタアクリル酸・アクリル酸共重合体]および酸化チタン、ベンガラ等の色素、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等の保存剤、メチルセルロース、ステアリン酸アルミニウム等のけんだく化剤、ポリソルベート80、エマルゲル408、エマゾール310等の分散剤、水等の溶剤、カカオ脂、ポリエチレングリコール、ウィテップゾール、白色ワセリン等の基剤等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。本発明の肝疾患治療剤は経口的または非経口的(例、注射、座剤等)に人間を含む哺乳動物に投与することができる。

の結果生じる肝線維症および肝硬変の予防作用をも併有するものと考えられる。

化合物(I)は強い5-リボキシゲナーゼ阻害作用と抗酸化作用を有し、毒性が低いため、たとえば慢性肝炎、劇症肝炎、肝線維症、肝硬変、アルコール肝炎などの予防、治療に有用である。

本発明の肝疾患治療剤は、その有効成分である式(I)で示される化合物自体をそのまま投与することもできるが、一般にはこれに増量剤、希釈剤、賦形剤などを混合し、種々の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形の例としては、例えばカプセル剤、顆粒剤、散剤、錠剤、丸剤、シロップ剤、注射剤、座剤等が挙げられる。

また医薬組成物に使用されるものとしては、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でん粉、マンニット、ソルビット、微結晶セルロース、タルク、シクロデキストリン等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、プルラン、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビヤ

投与量は投与対象、投与ルート、症状などにより異なるが、例えば成人の肝障害患者に対して経口投与する場合、通常薬効成分[化合物(I)]1回量として約0.2mg/kg~20mg/kg体重程度、好ましくは0.5mg/kg~10mg/kg体重程度を1回~3回程度投与するのが好都合である。

#### [実施例]

##### 実施例 1

下記の組成のうち、化合物(A)、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを混合し、それに水を加え混合をおこなったのち40℃、16時間真空乾燥し、乳鉢で粉砕し、16メッシュの篩を通し顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウムを加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)で1錠当たり150mgの錠剤を製造した。

##### 錠剤1錠中の組成

化合物(A)	25 mg
乳糖	80.5mg

特開昭63-185921(4)

ヒドロキシプロピルセルロース	4.5mg
低置換度ヒドロキシプロピル	
セルロース	39 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
( 水	0.05ml)
計	150 mg

## 実施例 2

実施例1で得た錠剤に下記処方水性フィルムコーティング液をフィルムコーティング装置(ハイコーター、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングし、フィルム錠を得た。

## フィルム錠1錠中の組成

実施例1で得た錠剤	150 mg
ヒドロキシプロピルメチル	
セルロース	7.12 mg
酸化チタン	0.8 mg
黄色三二酸化鉄	0.08 mg
( 水	0.012ml)
計	158 mg

## 実験例 1

6週齢の雄性Balb/cマウス1群20匹を用いて、それぞれのマウス尾静脈から1mg/マウス量のP. acnes加熱死菌を静注し、7日後にSalmonella enteritidis由来のLPS(1μg)を追加静注して急性肝不全を誘導した。通常、LPS静注群では24時間以内に90%から100%のマウスが死亡する。同条件下に化合物(A)1mg/マウスをLPSの投与1時間前に経口投与し、24時間後におけるマウスの死亡例を観察した結果、20匹中1匹が死亡した(死亡率5%)。

## 実験例 2

## 症例 1

女性61歳非B型慢性肝炎で胆石を有する。化合物(A)投与前の血中GOTおよびGPTはそれぞれ197U/lおよび216U/lといずれも高値であったが、化合物(A)25mgを1日3回6週間服用によりそれぞれ127U/lおよび166U/lに低下した。

## 症例 2

## 実施例 3

下記組成割合の物質をよく混合したのち、水を加えて練合し、押出し造粒機(菊水製作所製、スクリーン径1.0mmφ)で造粒し、ただちにマルメライザー(富士パウダール社製、1000rpm)で顆粒としたのち40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し、12~42メッシュの顆粒を得た。

## 顆粒500mg中の組成

化合物(1)	100 mg
コーンスターチ	200 mg
微結晶セルロース	50 mg
カルボキシメチルセルロース	
カルシウム	25 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	25 mg
ブルロニックF68	10 mg
乳糖	90 mg
( 水	0.2ml)
計	500 mg

女性27歳非B型慢性肝炎、脂肪肝、罹病期間4年間。化合物(A)投与前の血中GOTおよびGPTはそれぞれ73U/lおよび172U/lであったが、化合物(A)25mgを1日3回3週間服用によりそれぞれ38U/lおよび86U/lに低下した。

## 症例 3

女性54歳非B型慢性肝炎。化合物(A)投与前の血中GOTおよびGPTはそれぞれ285U/lおよび328U/lと非常に高値であったが、化合物(A)25mgを1日3回1週間服用によりそれぞれ51U/lおよび56U/lに低下した。

## 【発明の効果】

本発明にかかわるキノン誘導体は急性肝炎、創症肝炎などの肝不全症に対して改善作用を有し、慢性肝炎、創症肝炎、肝線維症、肝硬変、アルコール肝炎などの予防剤または治療改善剤など医薬品として有用である。

代理人 弁理士 岩 田 弘

